

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-025765

(43)Date of publication of application : 27.01.1995

---

(51)Int.Cl.

A61K 31/415  
C07D231/26

---

(21)Application number : 05-192753

(71)Applicant : MITSUBISHI CHEM CORP

(22)Date of filing : 07.07.1993

(72)Inventor : WATANABE TOSHIAKI

---

### (54) AGENT FOR OPHTHALMIC DISEASE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an agent for ophthalmic disease useful as an agent for the prevention and treatment of various ophthalmic diseases, especially cataract or retinopathy caused by aging or diabetes and congenital or drug-induced acquired cataract.

CONSTITUTION: This agent for the prevention and treatment of ophthalmic diseases contains 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one or its pharmaceutically allowable salt as an active component.

---

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 21.06.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 08.09.2003

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection] 2003-19672

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection] 08.10.2003

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

\*NOTICES\*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] Drugs which prevent or treat the eye disease which makes an active principle the salt permitted as 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazoline-5-ON or drugs.

[Claim 2] Drugs according to claim 1 characterized by being that to which an eye disease originates in lifting of the peroxy lipid in an eyeball.

[Claim 3] Drugs according to claim 2 characterized by an eye disease being a cataract.

[Claim 4] Drugs according to claim 2 characterized by an eye disease being a retinopathy.

---

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

**JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the drugs which prevent or treat in a detail the eye disease which makes an active principle the salt permitted as 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazoline-5-ON or drugs about the drugs which prevent or treat an eye disease.

[0002]

[Description of the Prior Art] Lifting of the peroxy lipid in an eyeball by aging or diabetes mellitus is considered to be the direct cause of an eye disease, a division cataract, or a retinopathy (clinical [ of a free radical ], 2,179-183 (1987); the newest medicine, 33,726-729 (1978)). Moreover, there are a acquired cataract by the inherency or drugs, a trauma, etc. and misgiving in which lifting of the peroxy lipid in an eyeball is participating also in the manifestation of retinopathy of prematurity further (clinical [ of a free radical ], 2,179-183 (1987); \*\*\*\*, 29,119-127 (1978)). That is, in these diseases, concentration in an eyeball, such as a glutathione which is a radical scavenger in the living body, and an ascorbic acid, decreases, therefore lipid peroxidation advances all over an organization, and it is shown that peroxy lipid concentration rises.

[0003] On the other hand, the peroxy lipid in blood may shift in an eyeball and the peroxy lipid concentration in an eyeball may rise further as a result. Thus, the accumulated peroxy lipid carries out injury of a lens or the retina in oxidation, and serves as a cause which causes a cataract and a retinopathy. Therefore, it is expected to be able to prevent the onset or its progress of a cataract, a retinopathy, etc. of an eye disease to compensate lack of the radical-scavenger activity in an eyeball from the outside, and to control lipid peroxidation. In fact, the above-mentioned glutathione is used on clinical as a remedy of a cataract. However, the problem that film permeability of a glutathione is not good etc. is reported, and an appearance of still newer drugs was desired.

[0004]

[Means for Solving the Problem] this invention persons have lipid-peroxidation depressant action with a specific powerful pyrazolone derivative previously, and it found out that a protective action was shown to the ischemic encephalopathy failure and the myocardial ischemia failure that the lipid peroxidation by active oxygen serves as the main factor with the actual symptoms model (JP,5-35128,B). Then, the result of having considered application for an eye disease application paying attention to this pyrazolone derivative, The salt permitted as 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazoline-5-ON (it may be hereafter written as "MCI-186"), or drugs It came to complete a header and this invention for the ability of (it may be hereafter written as "this compound" in accordance with both) to prevent the onset or its progress of a cataract, a retinopathy, etc. of an eye disease.

[0005] That is, the summary of this invention consists in the drugs which prevent or treat the eye disease which makes an active principle the salt permitted as 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazoline-5-ON or drugs. Hereafter, it explains to a detail per this invention. This compound which is the active principle of this invention drugs is a compound given in above-mentioned JP,5-35128,B and above-mentioned JP,5-31523,B, and can be manufactured according to the approach of a publication, or it in these official reports. As a salt permitted as drugs, salt; methansulfonic acid with mineral acids, such as a hydrochloric acid, a sulfuric acid, a hydrobromic acid, and a phosphoric acid, P-toluenesulfonic acid, benzenesulfonic acid, an acetic acid, a glycolic acid, Glucuronic acid, a maleic acid, a fumaric acid, oxalic acid, an ascorbic acid, A salt with organic acids, such as a citric acid, a salicylic acid, a nicotinic acid, and a tartaric acid; Sodium, A salt with alkali metal, such as a potassium; Salt; ammonia with alkaline earth metal, such as magnesium and calcium, A salt with amines, such as a tris (hydroxymethyl) aminomethane, N, and N-bis(hydroxyethyl) piperazine,

2-amino-2-methyl-1-propanol, ethanolamine, N-methyl glucamine, and L-glucamine, etc. is mentioned. [0006] It faces applying this compound to clinical, the support permitted considering this compound as remaining as it is or drugs is blended, and it is used as a remedy constituent. It is this compound when using as ophthalmic solutions. It is this compound when it uses preferably and in taking orally that 1-2 drops apply [ ml ] eyewash 1 to several times per day in 1-20mg /. It is this compound, when it is desirable to prescribe kg for the patient 1 to 3 times per day in 1-100mg /and it is an intravenous injection. It is desirable to carry out drop-by-drop-titration continuous intravenous drip infusion of administration or these dosages for 0.01-10mg 1 2 to 5 times per day. Moreover, in the case of intrarectal administration, it is this compound. It is desirable to prescribe 1 - 100 mg/kg for the patient 1 to 3 times per day. The above dose is used fluctuating suitably according to age, symptoms, sex, a symptom, etc.

[0007] The gestalt of a remedy constituent, i.e., pharmaceutical preparation, contains aqueous ophthalmic solutions, nonaqueous nature ophthalmic solutions, suspensibility ophthalmic solutions, milkiness ophthalmic solutions, etc. in ophthalmic solutions. Manufacture of ophthalmic solutions uses nonaqueous nature solvents, such as vegetable oil, such as aqueous solvents, such as sterile purified water and a physiological saline, or cotton seed oil, soybean oil, sesame oil, and peanut oil, and is performed by dissolving or suspending this compound in these. At this time, an isotonicizing agent, a pH regulator, \*\*\*\*\*, a suspending agent, an emulsifier, a preservative, etc. may be added suitably if needed. As an isotonicizing agent, a sodium chloride, a boric acid, nitrification sodium, a potassium nitrate, D-mannitol, grape sugar, etc. are mentioned, a boric acid, dried sodium sulfite, a hydrochloric acid, a citric acid, a sodium citrate, an acetic acid, potassium acetate, a sodium carbonate, a borax, etc. are mentioned as a pH regulator, and methyl cellulose, the hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl alcohol, sodium chondroitin sulfate, a polyvinyl pyrrolidone, etc. are mentioned as \*\*\*\*\*. As a suspending agent, polysorbate 80, polyoxyethylene hydrogenated castor oil 60, polyoxy castor oil, etc. are mentioned, yolk lecithin, polysorbate 80, etc. are mentioned as an emulsifier, and a benzalkonium chloride, benzethonium chloride, chlorobutanol, phenyl ethyl alcohol, p-hydroxybenzoic esters, etc. are mentioned as a preservative.

[0008] On the occasion of other pharmaceutical-preparation-izing, it can be used as a constituent containing the additive of the support for pharmaceutical preparation usually used in this compound, i.e., an excipient, and others. A solid-state or a liquid is sufficient as this support. As a solid support, a lactose, kaolin (kaolin), cane sugar, crystalline cellulose, corn starch, talc, an agar, pectin, an acacia, stearin acid, magnesium stearate, lecithin, a sodium chloride, etc. are mentioned, and syrup, a glycerol, peanut oil, a polyvinyl pyrrolidone, olive oil, ethanol, benzyl alcohol, propylene glycol, water, etc. are mentioned as liquefied support.

[0009] When using a solid support, pharmaceutical forms, such as a tablet, powder, a granule, a \*\* gelatine capsule agent, suppositories, and trochiscus, can be taken. Although the amount of the solid support at this time may be arbitrary, it is made to be preferably set to about 1mg - about 1g. When using liquefied support, it can consider as the suspension of syrup, a milky lotion, a \*\* gelatine capsule, a sterilization parenteral solution still like entering ampul or aqueous, and nonaqueous nature.

[0010] Moreover, it is also desirable to operate to put in this compound into the cyclodextrin clathrates or liposome etc., and to gradual-release-ize on the occasion of pharmaceutical-preparation-izing of this invention. The drugs for eye diseases of this invention obtained in this way are used as drugs which prevent or treat the various eye diseases represented by a cataract, the retinopathy, etc.

[0011]

[Example] Although an example is given per this invention and explained concretely hereafter, this invention is not limited to the following examples, unless the summary is exceeded.

Example 1 Extraction eyeball nebula-ized prevention operation 1 50ml of distilled water was added after dissolving preparation meta-chloro peroxy benzene (it is hereafter written as "MCPBA") 30mg of drugs in 0.5ml best ethanol. It was set as the pH adjustment-back to 7.0 by 1N NaOH, and the whole quantity was set to 100ml with distilled water at the pan (it is hereafter written as a "MCPBA solution").

[0012] Distilled water was added to 0.5ml best ethanol, and the whole quantity was set to 100ml (it is hereafter written as "Vehicle-1"). It is 1N about MCI-186. NaOH It dissolves in 30ml and is 1N. After adjusting pH to the 8.0 neighborhoods by HCl, the whole quantity was set to 100ml with distilled water (it is hereafter written as a "test drug").

[0013] 1N NaOH It is 1N to 30ml. After adding HCl and adjusting pH to the 8.0 neighborhoods, the whole quantity was set to 100ml with distilled water (it is hereafter written as "Vehicle-2").

2) It is pentobarbital sodium about the extraction male sand rat (80-100g) of an eyeball. It anesthetized by 45 mg/kg intraperitoneal administration. It extracted carefully so that both eyes might not be damaged, and

after extraction was saved in the physiological saline ice-cooled to test initiation.

3) eyeball nebula-ized depressant action \*\*\*\*, a MCPBA solution, or Vehicle-1 -- respectively -- 4ml -- Vehicle-2 -- 0.4ml -- adding -- the need -- responding -- little 1N pH was adjusted to the 7.5 neighborhoods using NaOH. In addition, it saved it 1 set at a time in the dark place under 4 degrees C, having used as 1 set of both eyes the eyeball extracted in this. The extraction eyeball was observed macroscopically 48 hours after. Consequently, although nebula was not accepted in an eyeball in the combination of Vehicle-1 and Vehicle-2, in a MCPBA solution and the combination of Vehicle-2, nebula was accepted in the eyeball. Therefore, it is thought that the MCPBA solution has caused nebula-ization of an eyeball.

[0014] Next, 0.4ml of test drugs is added to 4ml of MCPBA solutions, the need is accepted, and it is little 1N. pH was adjusted to the 7.5 neighborhoods using NaOH. The eyeball extracted in this like the above was added 1 set of both eyes, and was saved in the dark place under 4 degrees C. The extraction eyeball was observed macroscopically 48 hours after. Consequently, nebula was not accepted in an eyeball like the time of the combination of above-mentioned Vehicle-1 and above-mentioned Vehicle-2. Therefore, it was checked that eyeball nebula-ization by MCPBA is controlled by the test drug (refer to drawing).

Example 2 Growth chicken embryo cataract depressant action 1 The preparation succinic-acid hydrocortisone sodium (it is hereafter written as "HC") of drugs dissolved in distilled water.

[0015] MCI-186 are 1N. NaOH It dissolves in 30ml and is 1N. After adjusting pH to the 7.5 neighborhoods by HCl, the whole quantity was set to 100ml with distilled water (it is hereafter written as a "study drug").

2) The cataract model was produced according to the approach (Experimental Eye Research, 36,617-622 (1983)) of eyeball nebula-ized depressant action Nishi County. Namely, HC 0.30 mumols/egg was prescribed for the patient into hen's egg air space. The study drug was prescribed for the patient 4 and 8 or 24 hours after, and 0.1ml of physiological salines was prescribed for the patient into air space as 1.5 or 5.0micromols/egg, and a control group. The eyeball was extracted 48 hours after HC administration, and extent of turbidity was judged according to the approach of the Nishi County under the microscope. A result is shown below.

[0016]

[A table 1]

----- group Each number classified by score of examples Average score A control group is received. (the number of examples) 0 1 2 3 4 5 Comparatively (%)

----- control group 0 1 0 5 2 104.1 100 (18)

----- study drug a 2 0 2 5 4 5 2.9 70.0 (18)

----- study drug b 4 3 8 0 1 2 1.9 47.1 (17)

----- a:1.5micro mols/egg of study drugs x b:5.0micro mols/egg of 3 times study

drugs x 3 time 0: -- transparent lens 1: -- a part of lens of the nucleus circumference -- nebula 2: -- the nucleus circumference of a lens -- thin -- cyclic -- cyclic [ with the clear nucleus circumference of a nebula 3:lens ] -- the cyclic nebula part of the nucleus circumference of a nebula 4:lens -- a core -- going -- the nucleus circumference and the core of an amplification 5:lens -- perfect -- nebula -- consequently -- since -- It was checked that the study drug which makes MCI-186 an active principle controls eyeball nebula-ization of the growth chicken embryo by HC.

[0017]

[Effect of the Invention] The drugs for eye diseases of this invention are useful as a cataract [ by various kinds of eye diseases, especially aging or diabetes mellitus ] or retinopathy, prevention [ of the acquired cataract according to an inherency and drugs, a trauma, etc. further ] / therapy agent.

---

[Translation done.]

\*NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

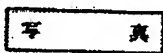
- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

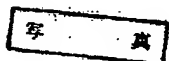
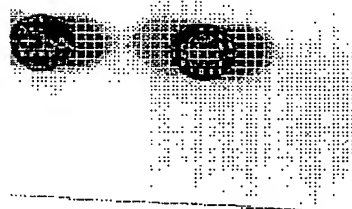
DRAWINGS

---

[Drawing 1]



[Drawing 2]



[Drawing 3]



---

[Translation done.]

**\*NOTICES \***

**JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

**WRITTEN AMENDMENT**

---

[Procedure amendment]

[Filing Date] August 11, Heisei 5

[Procedure amendment 1]

[Document to be Amended] Description

[Item(s) to be Amended] Claim 3

[Method of Amendment] Modification

[Proposed Amendment]

[Claim 3] Drugs according to claim 1 or 2 characterized by an eye disease being a cataract.

[Procedure amendment 2]

[Document to be Amended] Description

[Item(s) to be Amended] Claim 4

[Method of Amendment] Modification

[Proposed Amendment]

[Claim 4] Drugs according to claim 1 or 2 characterized by an eye disease being a retinopathy.

---

[Translation done.]



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-25765

(43) 公開日 平成7年(1995)1月27日

|                           |       |         |     |        |
|---------------------------|-------|---------|-----|--------|
| (51) Int.Cl. <sup>9</sup> | 識別記号  | 弁内整理番号  | F I | 技術表示箇所 |
| A 6 1 K 31/415            | A B L | 9454-4C |     |        |
| C 0 7 D 231/26            |       |         |     |        |

審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平5-192753

(22) 出願日 平成5年(1993)7月7日

(71) 出願人 000005968

三菱化学株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

(72) 発明者 渡辺 俊明

神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三

菱化成株式会社総合研究所内

(74) 代理人 弁理士 長谷川 曉司

(54) 【発明の名称】 眼疾患用薬剤

(57) 【要約】

【構成】 3-メチルー1-フェニルー2-ピラゾリン-5-オンまたは薬剤として許容されるその塩を有効成分とする眼疾患を予防または治療する薬剤。

【効果】 本発明の眼疾患用薬剤は、各種の眼疾患、特に老化や糖尿病による白内障あるいは網膜症、更には先天性ならびに薬剤等による後天性の白内障の予防・治療薬として有用である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンまたは薬剤として許容されるその塩を有効成分とする眼疾患を予防または治療する薬剤。

【請求項2】 眼疾患が眼球内過酸化脂質の上昇に起因するものであることを特徴とする請求項1記載の薬剤。

【請求項3】 眼疾患が白内障であることを特徴とする請求項2記載の薬剤。

【請求項4】 眼疾患が網膜症であることを特徴とする請求項2記載の薬剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、眼疾患を予防または治療する薬剤に関し、詳細には3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンまたは薬剤として許容されるその塩を有効成分とする眼疾患を予防または治療する薬剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】老化あるいは糖尿病による眼球内過酸化脂質の上昇は、眼疾患、とりわけ白内障や網膜症の直接的原因と考えられている（フリーラジカルの臨床，2，179-183（1987）；最新医学，33，726-729（1978））。また先天性あるいは薬剤や外傷等による後天性白内障、さらには未熟児網膜症の発現においても眼球内過酸化脂質の上昇が関与している疑いがある（フリーラジカルの臨床，2，179-183（1987）；眼紀，29，119-127（1978））。すなわち、これらの疾患において生体内のラジカスカベンジャーであるグルタチオンやアスコルビン酸等の眼球内濃度は減少し、そのため組織中では脂質過酸化が進行し、過酸化脂質濃度が上昇することが示されている。

【0003】一方、血液中の過酸化脂質は眼球内に移行し、結果的に眼球内過酸化脂質濃度はさらに上昇することがある。このようにして蓄積した過酸化脂質は水晶体や網膜を酸化的に傷害し、白内障や網膜症を引き起こす一因となる。従って、眼球内ラジカスカベンジャー活性の不足を外部から補い脂質過酸化を抑制することは、白内障や網膜症等の眼疾患の発症あるいはその進行を防止し得るものと期待される。事実、上記したグルタチオンが白内障の治療薬として临床上用いられている。ところがグルタチオンは膜浸透性が良くない等の問題が報告されており、さらに新しい薬剤の出現が望まれていた。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、先に特定のピラズロン誘導体が強力な脂質過酸化抑制作用を有し、活性酸素による脂質過酸化が主因となる虚血性脳疾患障害および心筋虚血障害に対し保護作用を示すことを実際の病態モデルによって見出した（特公平5-35128号公報）。そこでかかるピラズロン誘導体に着目し

て眼疾患用途への適用を検討した結果、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン（以下、「MC1-186」と略記することがある）または薬剤として許容されるその塩（以下、両者をあわせて「本化合物」と略記することがある）が白内障や網膜症等の眼疾患の発症あるいはその進行を防止し得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち本発明の要旨は、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンまたは薬剤として許容されるその塩を有効成分とする眼疾患を予防または治療する薬剤に存する。以下、本発明につき詳細に説明する。本発明薬剤の有効成分である本化合物は、前述の特公平5-35128号公報および特公平5-31523号公報に記載の化合物であり、これらの公報に記載の方法、またはそれに準じて製造することができる。薬剤として許容される塩としては、塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸等の鉱酸との塩；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、アスコルビン酸、クエン酸、サリチル酸、ニコチン酸、酒石酸等の有機酸との塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩；マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩；アンモニア、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、N、N-ビス（ヒドロキシエチル）ピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、L-グルカミン等のアミンとの塩等が挙げられる。

【0006】本化合物を臨床に適用するに際しては、本化合物をそのまま、あるいは薬剤として許容される担体を配合して医薬組成物として使用する。点眼剤として用いる場合には、本化合物 1~20mg/ml を1~2滴、1日1~数回点眼するのが好ましく、経口的に用いる場合には、本化合物 1~100mg/kg を1日1~3回投与するのが好ましく、静脈内注射の場合には、本化合物 0.01~10mg を1日2~5回投与またはこれらの用量を点滴持続注入するのが好ましい。また直腸内投与の場合には、本化合物 1~100mg/kg を1日1~3回投与するのが好ましい。以上の投与量は、年齢、病態、性別、症状等により適宜増減して使用される。

【0007】医薬組成物、すなわち製剤の形態は、点眼剤においては水性点眼剤、非水性点眼剤、懸濁性点眼剤、乳濁性点眼剤等を含む。点眼剤の製造は、滅菌精製水、生理食塩水等の水性溶剤、または綿実油、大豆油、ゴマ油、落花生油等の植物油等の非水性溶剤を用い、これらに本化合物を溶解または懸濁する事により行われる。このとき、等張化剤、pH調節剤、粘調剤、懸濁化剤、乳化剤、保存剤等を必要に応じて適宜加えてもよい。等張化剤としては塩化ナトリウム、ホウ酸、硝化ナトリウム、硝酸カリウム、D-マンニトール、ブドウ糖

などが挙げられ、pH調節剤としてはホウ酸、無水亜硫酸ナトリウム、塩酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸カリウム、炭酸ナトリウム、ホウ砂などが挙げられ、粘調剤としてはメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。懸濁化剤としてはポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシヒマシ油などが挙げられ、乳化剤としては卵黄レシチン、ポリソルベート80などが挙げられ、保存剤としては塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール、パラオキシ安息香酸エステル類などが挙げられる。

【0008】その他の製剤化に際しては、本化合物を通常用いられる製剤用担体、すなわち賦形剤その他の添加剤を含む組成物として使用できる。かかる担体は固体でも液体でもよい。固体担体としては乳糖、白陶土（カオリン）、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウムなどが挙げられ、液状の担体としてはシロップ、グリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水などが挙げられる。

【0009】固体担体を用いる場合は、錠剤、散剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、トローチ剤などの剤型をとることができる。このときの固体担体の量は任意で構わないが、好ましくは約1mg～約1g程度となるようにする。液状の担体を用いる場合は、シロップ、乳液、軟ゼラチンカプセル、更にはアンプル入りのような滅菌注射液または水性、非水性の懸濁液とすることができる。

【0010】また本発明の製剤化に際しては、本化合物をサイクロデキストリン包接体やリポソーム中に入れる等の操作をして徐放化することも好ましい。かくして得られる本発明の眼疾患用薬剤は、白内障、網膜症等に代表される各種眼疾患を予防または治療する薬剤として使用される。

#### 【0011】

【実施例】以下、本発明につき実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り以下の実施例に限定されるものではない。

#### 実施例1 摘出眼球白濁化防止作用

##### 1) 薬剤の調製

メタクロロパーオキシベンゼン（以下、「MCPBA」と略記する）30mgを0.5ml特級エタノールに溶解後、蒸留水50mlを加えた。さらに1N NaOHでpHを7.0に調整後、蒸留水で全量を100mlとした（以下、「MCPBA溶液」と略記する）。

【0012】0.5ml特級エタノールに蒸留水を加

え、全量を100mlとした（以下、「Vehicle-1」と略記する）。MCI-186を1N NaOH 30mlに溶解し、1N HClでpHを8.0付近に調整した後、蒸留水で全量を100mlとした（以下、「被験薬」と略記する）。

【0013】1N NaOH 30mlに1N HClを加えてpHを8.0付近に調整した後、蒸留水で全量を100mlとした（以下、「Vehicle-2」と略記する）。

##### 2) 眼球の摘出

雄性砂ネズミ（80～100g）をペントバルビタールナトリウム 45mg/kg腹腔内投与によって麻酔した。両眼を傷つけないように注意深く摘出し、摘出後は試験開始まで氷冷した生理食塩水中で保存した。

##### 3) 眼球白濁化抑制作用

まず、MCPBA溶液またはVehicle-1それぞれ4mlにVehicle-2を0.4ml加え、必要に応じて少量の1N NaOHを用いてpHを7.5付近に調整した。この中に摘出した眼球を両眼1組として1組ずつ加え、4℃下の暗所で保存した。48時間後に摘出眼球を肉眼的に観察した。その結果、Vehicle-1およびVehicle-2の組み合わせでは眼球に白濁が認められなかったものの、MCPBA溶液およびVehicle-2の組み合わせでは眼球に白濁が認められた。よってMCPBA溶液が眼球の白濁化を引き起こしていると考えられる。

【0014】次にMCPBA溶液4mlに被験薬0.4mlを加え、必要に応じて少量の1N NaOHを用いてpHを7.5付近に調整した。上記と同様にこの中に摘出した眼球を両眼1組加え、4℃下の暗所で保存した。48時間後に摘出眼球を肉眼的に観察した。その結果、上記Vehicle-1およびVehicle-2の組み合わせの時と同様、眼球に白濁は認められなかった。よってMCPBAによる眼球白濁化は、被験薬によって抑制されることが確認された（図面参照）。

#### 実施例2 発育鶏胚白内障抑制作用

##### 1) 薬剤の調製

コハク酸ハイドロコチゾンナトリウム（以下、「HC」と略記する）は蒸留水に溶解した。

【0015】MCI-186は1N NaOH 30mlに溶解し、1N HClでpHを7.5付近に調整した後、蒸留水で全量を100mlとした（以下、「試験薬」と略記する）。

##### 2) 眼球白濁化抑制作用

西郡らの方法（Experimental Eye Research, 36, 617-622 (1983)）に準じて白内障モデルを作製した。すなわち、HC 0.30 μmol/s/eggを鶏卵気室内に投与した。4、8、24時間後に試験薬を1.5または5.0 μmol/s/egg、対照群として生理食塩水0.1m

1を気室内に投与した。HC投与48時間後に眼球を摘出し、顕微鏡下に混濁の程度を西郡らの方法に準じて判定した。結果を以下に示す。

\*【0016】

【表1】

\*

| グループ<br>(例数) | 各スコア別例数 |   |   |   |   |    | 平均スコア | 対照群に対する<br>割合(%) |
|--------------|---------|---|---|---|---|----|-------|------------------|
|              | 0       | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  |       |                  |
| 対照群<br>(18)  | 0       | 1 | 0 | 5 | 2 | 10 | 4.1   | 100              |
| 試験薬a<br>(18) | 2       | 0 | 2 | 5 | 4 | 5  | 2.9   | 70.0             |
| 試験薬b<br>(17) | 4       | 3 | 8 | 0 | 1 | 2  | 1.9   | 47.1             |

試験薬a:  $1.5 \mu\text{mol/s/egg} \times 3$ 回

試験薬b:  $5.0 \mu\text{mol/s/egg} \times 3$ 回

0: 透明な水晶体

1: 水晶体の核周辺の一部が白濁

2: 水晶体の核周辺が薄く輪状に白濁

3: 水晶体の核周辺が明白な輪状に白濁

4: 水晶体の核周辺の輪状白濁部分が中心部に向かって拡大

5: 水晶体の核周辺および中心部が完全に白濁

この結果から、MC1-186を有効成分とする試験薬はHCによる发育鶏胚の眼球白濁化を抑制することが確認された。

【0017】

【発明の効果】本発明の眼疾患用薬剤は、各種の眼疾 ※30

※患、特に老化や糖尿病による白内障あるいは網膜症、さらには先天性ならびに薬剤や外傷等による後天性の白内障の予防・治療剤として有用である。

20 【図面の簡単な説明】

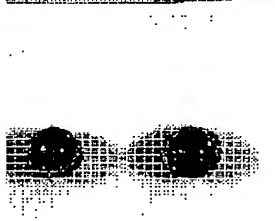
【図1】実施例1の砂ネズミ眼球白濁化抑制試験のVehicle-1 + Vehicle-2における結果を示す生物の形態を表す図面に代わる写真である。

【図2】実施例1の砂ネズミ眼球白濁化抑制試験のMC PBA溶液 + Vehicle-2における結果を示す生物の形態を表す図面に代わる写真である。

【図3】実施例1の砂ネズミ眼球白濁化抑制試験のMC PBA溶液 + 被験薬における結果を示す生物の形態を表す図面に代わる写真である。

【図1】

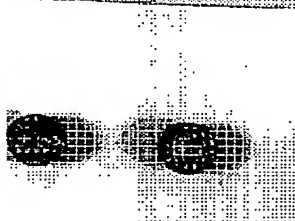
図面代用写真



写真

【図2】

図面代用写真



写真

【図3】

図面代用写真



写真

## 【手続補正書】

【提出日】平成 5 年 8 月 1 1 日

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項 3

【補正方法】変更

## 【補正内容】

【請求項 3】 眼疾患が白内障であることを特徴とする  
請求項 1 または 2 記載の薬剤。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項 4

【補正方法】変更

## 【補正内容】

【請求項 4】 眼疾患が網膜症であることを特徴とする  
請求項 1 または 2 記載の薬剤。